



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Nanotechnologie in der Neuroonkologie: Eine Herausforderung für die evidenzbasierte Medizin

Weller, M ; Wick, W

Abstract: Mit Verweis auf eine kürzlich publizierte Phase-II-Studie wird die intratumorale Thermotherapie mit Nanopartikeln verstärkt als neue Therapieoption beim Glioblastom proklamiert. Eine genauere Betrachtung dieser Studie zeigt jedoch, dass weder Sicherheit noch Wirksamkeit dieser Therapie nachgewiesen wurden. Die Zulassung als Medizinprodukt ist zudem nicht mit einer Prüfung der Wirksamkeit verbunden. Kontrollierte Studien sind erforderlich, um den Stellenwert dieser Therapie beurteilen zu können. Based on recently published phase II data, intratumoral thermotherapy with nanoparticles is increasingly being advocated as a novel treatment option for glioblastoma. Careful assessment of this report, however, reveals that neither safety nor efficacy were demonstrated. The registration as a medicinal product per se is not associated with a confirmation of efficacy. Controlled clinical trials are necessary to demonstrate efficacy of this treatment strategy.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265942>

Other titles: Nanotechnology in neuro-oncology: a challenge for evidence-based medicine

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-40057>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Weller, M; Wick, W (2010). Nanotechnologie in der Neuroonkologie: Eine Herausforderung für die evidenzbasierte Medizin. *Aktuelle Neurologie*, 37(8):382-383.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265942>

Nanotechnologie in der Neuro-Onkologie: Eine Herausforderung für die evidenzbasierte Medizin

Seit einigen Jahren werden deutsche Neuroonkologen mit zunehmendem Druck von Patienten und Angehörigen konfrontiert, vorübergehend auch unterstützt durch die Krankenkasse DeBeKa, eine intratumorale Thermotherapie mit eisenoxidhaltigen Nanopartikeln bei Patienten mit Glioblastom durchzuführen. Nun liegt eine „Phase-II-Studie“ vor, deren Ergebnisse im *Journal of Neuro-Oncology* publiziert wurden (1). Obwohl der Titel der Arbeit Sicherheit und Wirksamkeit verspricht, wurde weder das eine noch das andere nachgewiesen. Trotz der umfangreichen Diskussion um Vergleiche mit historischen Kontrollgruppen gelingt der Versuch nicht, aus den Ergebnissen dieser Studie Hinweise auf Wirksamkeit abzuleiten.

Zur Sicherheit: die Therapie ist keinesfalls als unproblematisch und sicher zu bezeichnen. In der Arbeit wird eingeräumt, dass 15 Patienten möglicherweise mit der Therapie assoziierte epileptische Anfälle erlitten, so dass sogar die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva diskutiert wird. Zudem müssen Patienten darauf hingewiesen werden, dass innerhalb eines Abstandes von 40 cm zum Behandlungsfeld alle metallischen Materialien einschliesslich Zahnfüllungen und Kronen entfernt werden müssen. Es ist zudem von Bedeutung, dass die Applikation der Eisenpartikel für den Rest des Lebens der Patienten die Durchführung einer Kernspintomographie des Schädels unmöglich macht, so dass unklar ist, wie in dieser Studie oder auch in Zukunft der Wirksamkeitsnachweis bildgebend überprüft werden soll. Ob die empfohlenen PET-Untersuchungen die MRT ersetzen könnten, bleibt offen.

Zur Wirksamkeit: die experimentelle Therapie der intratumoralen Thermotherapie wurde mit fraktionierter externer Strahlentherapie mit in der Regel 30 Gy in 2 Gy-Fractionen kombiniert. Wenn man in einer einarmigen unkontrollierten Phase-II-Studie eine etablierte Therapie mit einer experimentellen Therapie kombiniert, ist *a priori* nicht möglich, Hinweise auf Wirksamkeit für den experimentellen Bestandteil der Kombination abzuleiten. 24 der 59 Patienten erhielten zusätzlich zu dieser Kombination eine weitere Therapie für das gleiche Rezidiv: 11x eine Resektion, 2x eine Radiotherapie, 17x eine Chemotherapie. Der Einfluss dieser zusätzlichen Therapiemassnahmen auf das Therapieergebnis bleibt unklar. Schliesslich wurden Daten zu

weiteren Rezidivtherapien nicht gesammelt. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben zwei Jahre nach Rezidiv festgelegt. Aufgrund der oben ausgeführten Überlegungen kann dieser Endpunkt in einer einarmigen Studie keine sinnvolle Interpretation zulassen.

Die Autoren erläutern, dass nach dem *Intention-to-treat*-Prinzip analysiert wurde, lassen aber offen, wie es zu der Reduktion von 66 auf 59 Patienten in der Analyse kam. Es ist zudem ungewöhnlich, dass die Wirksamkeit sich auf die Population von 59 Patienten bezieht, während die Sicherheit für 66 Patienten angegeben wird.

Der Feststellung, dass eine randomisierte Studie beim Rezidivglioblastom nicht möglich sei, muss entgegen gehalten werden, dass zahlreiche solcher Studien in den letzten Jahren initiiert und zum Abschluss gebracht wurden und dass es deshalb keinen Grund gibt, nicht auch diese Therapie einer kontrollierten Exploration mit Randomisierung zu unterziehen. Bei einer solchen Studie wäre sicher zu stellen, dass Interessenskonflikte ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie sind zwei Autoren Mitarbeiter der MacForce Nanotechnology, und es ist unklar, ob die anderen Autoren der Studie Zugang zu den Originaldaten hatten oder an der Auswertung beteiligt waren.

Parallel zur vorgelegten Studie ist eine Zulassung der eisenoxidhaltigen Nanopartikel gemäß Medizinproduktgesetz erfolgt. Die Zulassung erfolgte nach erfolgreich abgeschlossenem Konformitätsbewertungsverfahren der Magnetflüssigkeit sowie des Magnetwechselfeldapplikators auf der Basis von Sicherheitskriterien sowie der aktuell veröffentlichten unkontrollierten Studie. Ob die Anwendung für Glioblastompatienten nützlich ist oder eine Verbesserung der gegenwärtigen Praxis erreicht, wird durch erfolgreich durchlaufene Konformitätsbewertungsverfahren nicht bewertet. Diese Zulassung erlaubt jedoch die Vermarktung auch ohne weitere, aus unserer Sicht jedoch dringend erforderliche Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit. Zusammengefasst belegt die jetzt erschienene Publikation weder Sicherheit noch Wirksamkeit der intratumoralen Therapie mit Nanopartikeln. Von einer Anwendung ausserhalb klinischer Studien ist dringend abzuraten.

Prof. Dr. Wolfgang Wick, Heidelberg

Literatur

Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A.
Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles
combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme.
J Neurooncol 2010 im Druck